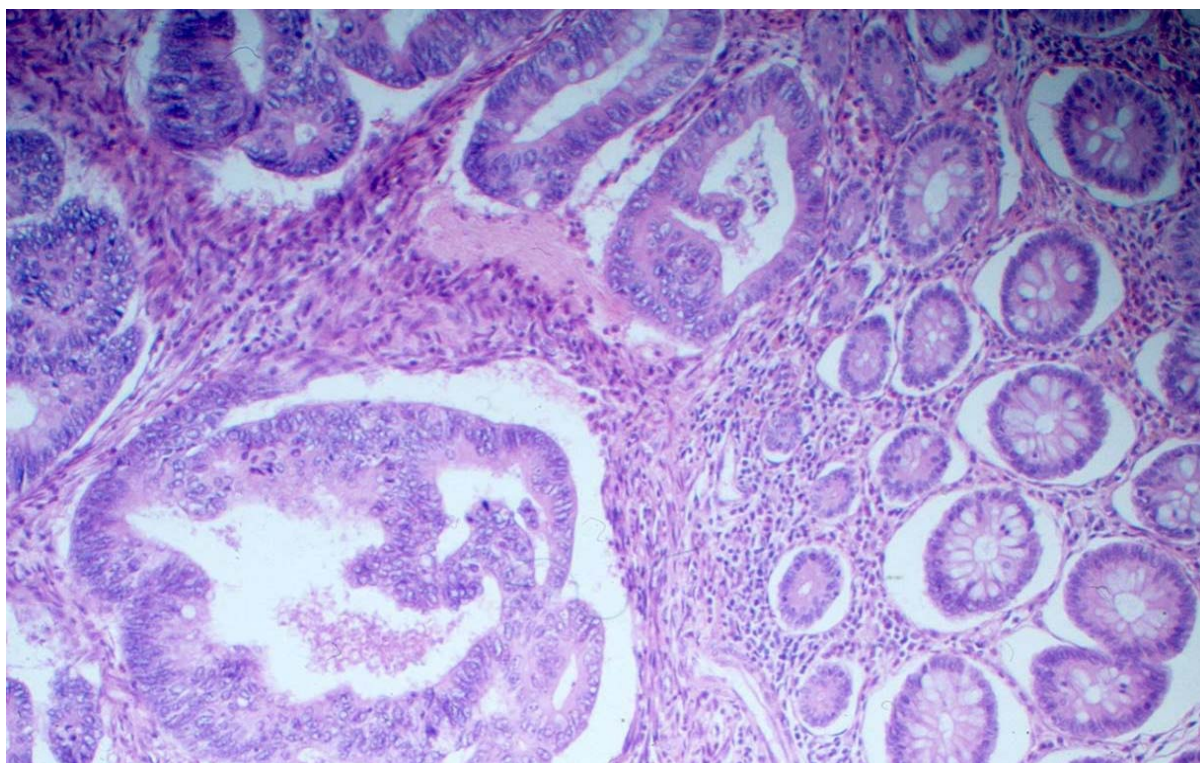


# Paraneoplastiske syndromer

Prosjektoppgave ved stud. med. Stein Helge Røsbekk (kull V-02)



Tykkarmskarsinom med normale kjertler til høyre.

Det medisinske fakultet,  
Universitetet i Oslo, februar 2007  
Veileder: Professor Oddvar Næss

## Abstract

During the last 50 years it has become clear that malignant tumours can induce symptoms unrelated to the mechanical effects of the primary tumour itself or its metastasis. Today, the name *Paraneoplastic syndrome* is given to those symptom complexes that may affect the blood cells, electrolytes, coagulation system, muscle, skin, nerve and the endocrine system. Endocrine symptoms were first recognised, and different hormones were isolated from the tumour tissue. However, tumour derived hormones are only one of the mechanisms. Thus, especially some neurological syndromes have been shown to be associated with antibodies against neuronal antigens. Some of the antibodies are identified and can be used in clinical praxis. It should also be mentioned that still unknown mechanisms remain to be elucidated.

In the present work I have presented an overview over the most common paraneoplastic syndromes. With exception for the neurological paraneoplastic diseases, the symptoms usually disappear if the tumour is removed. Sometimes the paraneoplastic symptoms appear before the tumour itself is large enough to give clinical symptoms. The symptoms must be kept in mind for practical reasons; they may be the first sign of a hidden cancer. Therefore knowledge of these different symptoms may be of importance for a general practitioner for the purpose of detecting a malignant tumour as early as possible. Although I am a medical student with minimal clinical experience, I want to quote the great poet Goethe; "*Man sieht nur das, was man weiss*".

# **Innholdsfortegnelse**

<b>Innledning</b>	<b>4</b>
<b>Materiale og metode</b>	<b>4</b>
<b>Resultater</b>	<b>5</b>
<b>Endokrinologiske symptomer</b>	<b>5</b>
Hyperkalsemi	5
Cushing syndrom på grunn av ektopisk ACTH- produksjon	5
SIADH - (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)	6
Hypoglykemi	6
Diabetes mellitus	7
HCG- produksjon og gynekomasti	7
<b>Revmatologiske lidelser</b>	<b>7</b>
Dermatomyositt	7
Polymyalgia rheumatica	8
<b>Nevrologiske og oftalmologiske syndromer</b>	<b>9</b>
Paraneoplastisk encefalomyelitt	9
Subakutt cerebellar degenerasjon	10
Opsoklonus - myoklonus	10
Sensorisk nevronopati	10
Lambert - Eaton myastenisk syndrom (LEMS)	11
<b>Dermatologiske syndromer</b>	<b>11</b>
Paraneoplastisk pemfigus	11
Acanthosis nigricans	12
Hypertrofisk osteoartropati (digital clubbing)	12
<b>Hematologiske symptomer</b>	<b>14</b>
Trombositetendens	14
Andre hematologiske tilstander	14
<b>Nefrologiske symptomer</b>	<b>15</b>
<b>Diskusjon</b>	<b>15</b>
<b>Litteraturhenvisninger</b>	<b>16</b>

## Innledning

Paraneoplastiske syndromer kan defineres som symptomer fra ulike organsystemer, som sees i forbindelse med et neoplasme, men som ikke skyldes mekaniske påvirkninger av tumorvevet, eller er effekter av behandlingen. Det er angitt at slike symptomer opptrer ved 10-20 % av alle tilfeller av maligne svulster, og i noen tilfeller kan symptomene maskere den underliggende svulsten og på den måten forsinke diagnosen. Årsaken til symptomene er enten at svulstvevet utskiller ulike peptider som utøver en endokrin funksjon på annet vev, eller at det dannes antistoffer mot svulstvevet som kryssreagerer med normalt vev. I mange tilfeller er mekanismene for utviklingen av tilstanden ukjent.

Som det vil fremgå av min oversikt kan det oppstå symptomer fra mange av kroppens organsystemer, slik som det endokrinologiske, revmatologiske, nevrologiske, dermatologiske, hematologiske, nefrologiske eller andre.

Pasienter som får ulike forstyrrelser i sine kroppsfunksjoner eller har symptomer på sykdom vil i første linje kontakte en allmennpraktiserende lege. Kunnskap om de symptomene som blir omtalt ved de forskjellige tilstandene vil derfor i visse tilfeller kunne føre til at mistanken om en bakenforliggende svulst blir reist. Avsløringen av en svulst på et tidlig stadium kan rimeligvis ha stor betydning med hensyn til behandling og prognose.

## Materiale og metode

Min oversikt baserer seg på publiserte arbeider om emnet. Min første oversikt fikk jeg gjennom lesning av boken *Cells, Tissues and Disease* av G. Majno og I. Joris, Oxford University Press 2004. Videre søkte jeg på PubMed med søkeord som *paraneoplasia and X*, hvor X var de enkelte organer slik som for eksempel lunger, nyrer, endokrine organer, hud etc., eller funksjoner slik som hyperkalsemi eller Cushing syndrom. Med utgangspunkt i oversiktsartikler plukket jeg ut de originalartiklene som jeg fant mest interessante, og prioriterte de artiklene hvor flest mulig pasienter dannet grunnlaget for budskapet.

Nevrologiske paraneoplastiske syndromer er et aktivt forskningsfelt ved Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus, under ledelse av professor Christian Vedeler. Jeg tok kontakt med forskergruppen, representert ved Anette Storstein, og er takknemlig for positiv respons. Hennes doktorgradsarbeid fra 2005 var viktig for min fremstilling av de nevrologiske syndromene.

Forøvrig har min veileder, professor Oddvar Næss ved Patologisk Anatomisk Avdeling, Ullevål Universitetssykehus, under hele prosessen kommet med verdifulle innspill og gitt mange gode råd.

# Resultater

## Endokrinologiske symptomer

Paraneoplastiske endokrinologiske syndromer avhenger av sekresjon av hormonelle peptider eller deres forløpere, cytokiner, og mer sjelden, tyreoida hormoner og vitamin-D, som virker på en endokrin, parakrin eller autokrin måte. Hormon relaterte paraneoplastiske syndromer er så alminnelige at de har gitt opphav til en aforisme: *Hvis der er overproduksjon av et hormon, let etter en tumor; hvis der er en tumor, let etter tegn på overproduksjon av hormoner.*

### Hyperkalsemi

Hyperkalsemi ved maligne sykdommer kan skyldes knokkelmetastaser hvor kalsium blir frigitt til blodet. Andre ganger utskiller svulstcellene molekyler som via en endokrin funksjon påvirker knokkelsystemet til kalsiumfrigjøring, og er således et paraneoplastisk syndrom. Hyperkalsemi ved maligne svulster er kjent fra 1920-årene, men disse arbeidene dreide seg i hovedsak om myelomatosesykdommen, og om pasienter med utbredt metastasering (1).

I 1941 beskrev Fuller Albright hyperkalsemi hos en pasient med nyrekarsinom og hvor kalsiumverdiene normaliserte seg etter at en enkelt skjelettmetastase ble røntgenbestrålt. Ved at paratyreoideakjertlene var normale, postulerte han at svulsten produserte en humoral faktor; sannsynligvis PTH (2). Denne observasjonen var grunnleggende for senere studier.

Forskningen munnet ut i karakteriseringen av et molekyl som hadde strukturell likhet med, men var forskjellig fra paratyreoideahormonet (PTH). Genstrukturen ble kartlagt og molekylet ble benevnt parathormonrelatert protein (PTHrP). Dette virker kalsium- mobiliserende ved å binde seg til PTH- reseptorer i skjelett- og nyre- vev. Hormonet påvises også i normalt vev; som keratinocytter, hjernevev og i epitelialt mammavev, spesielt under graviditet og i ammeperioden. Særlig høye konsentrasjoner er observert i melk. Disse studiene er sammenfattet på norsk av Jemtland, Rian og Gautvik i 1991 (3).

Forhøyede kalsiumverdier hos kreftpasienter påvises relativt hyppig ved sykehusenes onkologiske avdelinger. I en oversiktartikkel fra 1989 refererer Aaserød og Lamvik til at hyperkalsemi kompliserer forløpet i ca. 10 % av krefttilfellene (4, 5). Symptomene, som vanligvis begynner å melde seg ved en s-kalsium  $> 2,9$  mmol/L, er mangeartede og kan gi seg uttrykk som varierende grader av anoreksi, kvalme, brekninger, obstipasjon, muskelsvakhet, tretthet, depresjon, konfusjon og demens (6). Behandling av hyperkalsemien er derfor et praktisk problem som må ivaretas. Her spiller bisfosfonater og kalsitonin en viktig rolle.

Paraneoplastiske årsaker i form av PTHrP utgjør inntil 75-80 % av tilfellene med klinisk malignitetsassosiert hyperkalsemi (7). Tilstanden er assosiert med blant annet brystkreft, en form for leukemi/ lymfom, og nyrekarsinom. I tillegg er noen få tilfeller med ektopisk produksjon av normalt PTH også registrert (8).

### Cushing syndrom på grunn av ektopisk ACTH- produksjon

Det har lenge vært kjent at non- endokrine maligne svulster, og særlig småcellet lungekarsinom kan produsere ACTH. Som følge av økt produksjon av glukokortikoider utvikler pasienten vevsforandringer som ved Cushing syndrom.

Fenomenet ble første gang beskrevet av Brown i 1928 (9). Howlett og medarbeidere beskrev 64 pasienter med ACTH- avhengig Cushing sykdom/ syndrom. Det viste seg at så mange som 16 pasienter hadde ektopisk ACTH- produksjon som årsak (10). Ved bearbeidelse

av pasientmaterialet viste det seg at av disse 16 pasientene, hadde seks tydelige kliniske symptomer på underliggende malign tumor; hvorav tre hadde småcellet lungekarsinom, en hadde udifferensiert kolonkarsinom, en hadde malign endokrin pankreassvulst og en hadde atypisk karsinoid i galleblæren (11). Hver og en av disse tumorene var høygradig maligne, og alle hadde metastasert. Av de ti pasientene uten kliniske symptomer viste mer inngående undersøkelser seks lungekarsinoider, to karsinoider i thymus, to feokromocytomer, en tumor i endokrine pankreas og et medullært tyreoidakarsinom. I dette relativt store materialet fremgikk det at små og relativt benigne karsinoider, særlig lungekarsinoider gir et sykdomsbilde som kan forveksles med et som er induisert av et ACTH- produserende hypofyseadenom. Ofte er de typiske Cushing- symptomene ikke helt utviklet; pasientene er mer preget av hyperglykemi, polyuri og polydipsi, samt hypokalemi med muskelsvakhet. Karsinoide svulster med sin langsomme vekst gir derfor store utfordringer ved utredning av pasienter med mistanke om Cushing sykdom.

Produksjonen av ACTH skjer normalt ved at det først dannes et større peptid; pro-opiomelanocortin (POMC) som kløyves til ACTH,  $\alpha$ - melanocyt stimulerende hormon og opiatliknende substans; beta- endorfin. Også ved paraneoplastiske tilstander kan det produseres POMC. I 10 % av tilfellene produseres ACTH- releasing hormone (CRH); altså det peptidet som produseres i hypothalamus og som normalt stimulerer hypofysen til ACTH- produksjon (12). Ektopisk ACTH- produksjon som paraneoplastisk syndrom er også beskrevet ved en rekke andre tilstander som akutt lymfatisk leukemi, Wilms tumor, ventrikkelskarsinom, prostatakarsinom, ved stromal epitelial leversvulst, og ved mammakarsinom (13, 14, 15, 16, 17 og 18).

### **SIADH - (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)**

Syndromet *Inappropriate secretion of antidiuretic hormone* (SIADH) er karakterisert ved hyponatremi med korresponderende hypoosmolalitet i plasma og ekstracellulærvæske, renal natriumutskillelse, høyere osmolalitet i urin enn det som er nødvendig i forhold til plasmaosmolaliteten, og samtidig normalt fungerende nyrer, binyrer og tyreoida (19).

Natrium er hovedkationet utenom cellene og er særlig viktig for blodtrykk og for nerve- og muskel- funksjoner. Når det ekstracellulære natriumnivået faller vil vann strømme inn i cellene for å motvirke konsentreringen av salt. Resultatet blir at cellene sveller. Mens de fleste celler takler dette relativt greit, vil hjernecellene, som ligger inne i et lukket hulrom, ganske snart få problemer med å ekspandere. De første symptomene vil derfor komme herfra, først og fremst i form av irritabilitet, uro, kvalme, brekninger, muskelsvakhet, kramper, forvirring og eventuelt koma. Lettere grader av hyponatremi gir ingen symptomer.

Maligne svulster som årsak til økt ADH- utskillelse, altså som et paraneoplastisk syndrom, ble første gang beskrevet i 1957 (20). I en onkologisk avdeling er tilstanden ikke uvanlig. Syndromet er observert ved mange kreftformer, men kreft i hode- og nakke- regionen, og småcellet lungekreft synes å være overrepresentert. Tilstanden kan også forekomme ved andre problemstillinger, slik som hjertesvikt, større traumer, hjernesykdom, hypotyreose og ved cytostatikabehandling (19). Behandlingsprinsippene er, foruten stråling, kjemoterapi eller kirurgisk fjerning av svulstvevet; pålagt tørste eller infusjon av hypertone saltløsninger sammen med *furosemid*.

### **Hypoglykemi**

Tilstanden ble omtrent samtidig beskrevet av Doege og Potter i 1930, og tilstanden omtales i litteraturen som; *Doege- Potter syndrom*. I Norge beskrev Aarseth og Strøm to tilfeller i 1989 (21). Som paraneoplastisk syndrom er hypoglykemi særlig beskrevet ved solitære fibrøse

svulster i pleura. Mesenkymale tumorer er en velkjent årsak til spontan hypoglykemi, og det er beskrevet ved en rekke enkelttilfeller. Pasientene har gjerne i tillegg også andre symptomer som dyspné, hoste, brystmerter og fingerclubbing (22).

Årsaken til hypoglykemien er hypersekresjon av insulin- lignende vekstfaktor 2 (pro-IGF- II) fra svulstcellene, med en påfølgende nedregulering av veksthormonsekresjonen (23). Når svulstene gir symptomer er de oftest store, og i underkant av 15 % er maligne. Klinisk hypoglykemi angis å opptre i ca 5 % av tilfellene (24). Bruk av rekombinant humant veksthormon er rapportert å dempe denne formen for hypoglykemi, som altså har en årsak utenfor pankreas. Reseksjon av tumorvevet synes imidlertid å være kurativt i de fleste tilfeller av benigne solitære fibrøse tumorer, og er derfor å foretrekke. De maligne svulstene har generelt dårlig prognose (22).

### **Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus diagnostiseres i mer enn 80 % av tilfellene med pankreaskreft (25). Mekanismene bak denne sammenhengen er fremdeles ikke helt klarlagt (26). Type II diabetes er kjent for å være assosiert med pankreaskarsinom, men det er ukjent om det er av kausal betydning, eller er en konsekvens av svulsten. Assosiasjonen er bekreftet ved gjennomgang av 36 studier fra årene 1966 til 2005 (27). Totalt inngår 9220 pasienter med pankreaskreft i denne metaanalysen.

I en annen studie over pankreassvulster hos diabetikere og ikke- diabetikere kunne Basso og medarbeidere påvise et tumor- derivert peptid bestående av 14 aminosyrer hos pasienter med diabetes, men ikke i svulster fra ikke- diabetikere. Peptidet på 14 aminosyrer hadde 100 % homologi med den N- terminale delen av et S- 100 kalsium- bindende protein. Peptidet ble testet på myoblastceller i kultur og viste effekter på laktat/ glukoseomsetningen som forfatterne mente kunne forklare den diabetogene effekten (25).

### **HCG- produksjon og gynekomasti**

HCG- produksjon og påfølgende effekter på gonadene med produksjon av kjønns hormoner fører hos mannen til gynekomasti. Dette skyldes at testosteron blir omdannet, særlig i fettvev til østrogener. Lungekarsinomer er klart overrepresentert som årsak til HCG- produksjonen og til utviklingen av denne sjeldne formen for paraneoplastiske uttrykksformer.

## **Revmatologiske lidelser**

### **Dermatomyositt**

Det er kjent at muskelrelaterte sykdommer kan opptre ved økt hyppighet ved maligne lidelser. Dermatomyositt er et slikt eksempel. Hill og medarbeidere viste i 2001 at av totalt 618 skandinaviske pasienter med dermatomyositt, hadde 198 personer kreft, hvorav vel halvparten av disse (58 %) hadde utviklet kreftsykdommen etter at dermatomyositt- diagnosen var stillet (28). Blant de mest assosierte typene var ovarial-, pulmonal-, pankreas-, gastrointestinal- og kolorektal- cancer, samt Non- Hodgkin's lymfom.

Dermatomyositt er en lidelse som primært viser seg med rødme og hevelse i huden. Fingre, albuer og ansiktet er predileksjonssteder, men andre systemiske manifestasjoner kan også opptre (29, figur 1). Samtidig med sykdommen forekommer muskelsvakhet, og ved biopsier fra muskulaturen kan man finne forandringer. Innimellom sees lett forhøyet temperatur og vekttap, eller forandringer ved blodprøver. Førstevalg i behandlingen er prednisolon, eller eventuelt Methotrexate.



Figur 1. Dermatomyositt i fingre.

Foto ved Dr. Helge Bengtsson, hudlegekontoret, Moss.

### **Polymyalgia rheumatica**

Dette er en tilstand som er karakterisert med forhøyet senkningsreaksjon og nyoppstått myalgi hos personer over 50 år. Hos de fleste debuterer sykdommen ved 70 års alder, og de vanligste debutsymptomene er smerter og stivhet i skuldre, nakke, lår og proksimalt i armer og rygg (30). Det er sterkt assosiert med arteritis temporalis som er en inflammasjon i temporalarterien og/ eller i andre arterier, slik som øyearteriene eller aorta, med økt risiko for disseksjon (31).

Hvorvidt polymyalgia rheumatica og temporalisarteritt kan representere paraneoplastisk sykdom eller ei har lenge vært gjenstand for oppmerksomhet. Publiserte studier synes ikke å kunne dokumentere signifikant øket risiko for kreft hos pasienter med polymyalgia rheumatica og temporalisarteritt. En norsk studie fra 1993 har imidlertid vist økt risiko for utvikling av malign sykdom over tid hos pasienter med arteritis temporalis verifisert ved biopsi. Haga og medarbeidere fant at risiko for å utvikle malign sykdom var 2,35 ganger høyere for pasienter med positivt biopsiresultat enn for kontrollpersonene. Studien omfattet 185 pasienter med polymyalgia rheumatica og temporalisarteritt og 925 kontrollpersoner, med en observasjonstid på 4- 9 år. Det var imidlertid et så langt tidsintervall (6,5 år) mellom diagnosene og kreften at man ikke fant sikre holdepunkter for at diagnosene kunne representere paraneoplastisk sykdom (32).

I et nyere norsk arbeid fant Haugeberg og medarbeidere kreftsykdom hos 5 av 50 pasienter med muskelsmerter og høy senkningsreaksjon (33). To pasienter hadde myelodysplasi, en hadde Non- Hodgkin's lymfom, en hadde prostatakreft og en presenterte levermetastaser med ukjent primærfokus. Som eksempel på svært små pasientgrupper kan nevnes at Bachmann og Vetter i 2000 refererte 3 pasienter med kliniske og laboratoriske manifestasjoner på polymyalgia rheumatica eller temporalisarteritt, men hvor to av de tre senere viste seg å ha kreftsykdom (34). Et annet norsk arbeid over dødelighet viste overraskende nok at dødeligheten faktisk var større i kontrollgruppen enn i gruppen med polymyalgia rheumatica og/ eller temporalisarteritt (35). Et poeng er det jo at polymyalgia rheumatica opptrer særlig i en alder hvor krefthyppigheten generelt er økende.

Selv om det ikke er endelig bevist at polymyalgia rheumatica og temporal arteritis tilhører de paraneoplastiske syndromene, skal ikke denne tvilen gjøre leger i allmennpraksis mindre aktsomme med henblikk på dette. Malignitet gir ikke sjelden et klinisk bilde som minner om disse tilstandene (36). Flere revmatologer, f. eks Haga og medarbeidere her i Norge, påpeker også at andre differensialdiagnostiske muligheter, slik som revmatoid artritt, særlig i begynnerfasen, kan gi en klinisk uttrykksform som minner om polymyalgia rheumatica. De anbefaler derfor at man ikke skal starte prednisolonbehandling før også slike sykdommer, i tillegg til kreft, er utelukket.



## Nevrologiske og oftalmologiske syndromer

Paraneoplastiske nevrologiske symptomer (PNS), forårsakes av en autoimmun reaksjon mot kreftceller som uttrykker nevro- onkogener; det vil si antigener som ligner, eller er like, antigener som normalt finnes i nervesystemet. Antistoffene som dannes har vist seg å være sentrale i patogenesen ved at de kryssreagerer mot normalt nervevev. Påvisning av slike antistoffer har fått betydning i diagnostiseringen av ulike nevrologiske paraneoplastiske tilstander. Antistoffene er ofte assosiert med mer enn ett PNS, og flere av syndromene er forbundet med flere av antistoffene; men noen antistoffer kan likevel indikere hvilken krefttype som er mest sannsynlig, slik at utredningen kan målrettes mot bestemte organer. En rekke antistoffer er i dag identifisert, hvorav anti- Yo, anti- Hu, anti- Ri og anti- VGCC er de mest kjente; disse kan påvises i serum og eventuelt også i spinalvæske, ved hjelp av ulike immunhistologiske metoder som immunhistokjemi og Western blot. Analyser av disse antistoffene skjer i Norge bare ved Nevro- Reumalaboratoriet ved Haukeland Universitets-sykehus i Bergen. Ved nevrologisk avdeling ved det samme sykehuset, under ledelse av professor Christian Vedeler, er paraneoplastiske nevrologiske tilstander et forskningsfelt. I en oversiktartikkel fra 2001 gir forskningsgruppen en oversikt over ulike årsaker til perifer nevropati, og angir at 5- 10 % av såkalte idiopatiske perifere nevropatier viser seg å være paraneoplastiske (37).

PNS er sjeldne idet de opptrer i ca 1 % av alle kreftformer, men klinisk viktige fordi symptomene vanligvis utvikler seg raskt, og fordi de hos 50- 75 % av pasientene vil gi seg til kjenne mens den underliggende kreftsvulsten fremdeles er liten og asymptomatisk (38). Erkjennelsen av paraneoplastisk sykdom kan derfor medføre at en underliggende cancer blir avslørt mens den fremdeles er på et helbredelig stadium (39).

De kliniske manifestasjonene, terapieresponsen og prognosen for de forskjellige syndromene er svært forskjellig, men noe har de felles. Hos de fleste pasientene oppdages de nevrologiske symptomene før kreften; tilstanden oppstår subakutt og progredierer hurtig; de nevrologiske symptomene er ofte svært alvorlige, og i enkelte tilfeller er døden snarere et resultat av disse enn av kreften i seg selv (37). Mens noen tilfeller av PNS affiserer store deler av nervesystemet (paraneoplastisk encefalomyelitt), involverer andre ett område (hippocampus i limbisk encefalitt), eller bare en gruppe nevroner (purkinjeceller i paraneoplastisk cerebellar degenerasjon). De vanligste PNS og som her skal omtales er encefalomyelitt, subakutt cerebellar degenerasjon, opsoklonus- myoklonus, sensorisk nevronopati og LEMS (Lambert- Eaton myastenisk syndrom).

### Paraneoplastisk encefalomyelitt

Dette er en av de vanligste kreft- assosierte syndromer. Tilstanden kan opptre hos ellers friske individer, men er sterkt forbundet med småcellet lungekreft. Den sees undertiden også ved testikkelkreft, Hodgkin's lymfom og andre kreftformer. De kliniske manifestasjonene utvikles gjerne subakutt; de kan opptre isolert, være tilstede samtidig eller til forskjellig tid, og de kan inndeles i limbisk encefalitt, hjernestammeencefalitt og myelitt. Man finner nervecellesvinn og perivaskulær lymfocytinfiltrasjon i de affiserte områder (39). To- tredjedeler av pasientene har affeksjon av både det sentrale og det perifere nervesystemet (40).

Limbisk encefalitt starter ofte med varierende grad av konfusjon, angst, depresjon, personlighetsforandringer og redusert korttidshukommelse, og kan fortsette med demens, agitasjon, hallusinasjoner og epileptiske anfall (39). Hjernestammeencefalitt er kjennetegnet ved varierende kombinasjoner av hjernestammeutfall. Ved myelitt kan man ofte finne flekkvis muskelsvakhet, atrofi og fascikulasjoner, kombinert med varierende sensoriske utfall (39).

Omtrent 40 % av pasienter med paraneoplastisk encefalomyelitt og småcellet lungekreft har sirkulerende anti- Hu- antistoffer. Påvisning av slike antistoffer indikerer derfor at pasienten kan ha lungekreft, gjerne på et tidlig stadium, og bør lede til grundig utredning med CT thorax, samt regelmessig oppfølging ved negativt resultat.

### **Subakutt cerebellar degenerasjon**

Dette er det vanligste paraneoplastiske syndrom i hjernen. Andre årsaker til cerebellare symptomer må utelukkes først. Kan opptre ved alle former, men sees oftest i forbindelse med småcellet lungekreft, Hodgkin's lymfom, eller kreft i ovarier, bryst eller i den kvinnelige genitaltraktus (39). De nevrologiske symptomene består av trunkus- og ekstremitets- ataksi, nystagmus, dysfagi og dysartri, og opptrer ofte lang tid før svulsten blir symptomgivende (40). Det begynner ofte med ustøhet ved gange. Debuten kan komme akutt i løpet av timer, mer subakutt, eller nærmest kronisk over flere år (39). Symptomene forverres som regel relativt raskt i løpet av inntil 12 uker, for så å gå inn i en mer stabil fase med betydelig invaliditet i løpet av et halvt år (40). De patologisk- anatomiske forandringer er særlig uttalte i lillehjernebarken, med purkinjecellesvinn som det mest typiske. I tidlig fase sees ofte perivaskulær lymfocytinfiltrasjon meningealt og i dype cerebellare kjerner (39).

Paraneoplastisk cerebellar degenerasjon kan være assosiert med forskjellige anti-nevron- antistoffer, hvorav de vanligste er anti- Yo- antistoffer rettet mot veldefinerte purkinjecelleantigener. Disse antistoffene finnes nesten bare hos kvinner med paraneoplastisk cerebellar degenerasjon assosiert med gynekologisk kreft eller brystkreft, som ofte er udiagnostisert. Påvisning av disse antistoffene bør derfor resultere i en omfattende utredning med grundig klinisk undersøkelse, mammografi, CT bekken, måling av CA 125, og eventuelt eksplorativ laparotomi (39). Ca 60 % av pasientene med cerebellar degenerasjon er imidlertid antistoffnegative. Det gjelder særlig de med lymfom, ikke- småcellet lungekreft og gastrointestinale karsinomer.

### **Opsoklonus - myoklonus**

Tilstanden kalles også dansende øyne og er vanligst hos barn. Det er angitt at ca halvparten av alle barn med opsoklonus- myoklonus har nevroblastom, mens bare 2- 3 % av alle barn med et underliggende nevroblastom uttrykker paraneoplastisk opsoklonus- myoklonus (40).

Opsoklonus er en øyemotilitetsforstyrrelse, og består av store, ufrivillige, konjugerte øyebevegelser i alle retninger. Øynene beveger seg kontinuerlig, også under søvn. Pasientene har i tillegg varierende grader av generaliserte myoklonier og trunkal ataksi, og ofte samtidige tegn på cerebellar dysfunksjon og encefalopati.

Hos voksne sees tilstanden paraneoplastisk hos ca 20 %, oftest i forbindelse med lungekreft av alle slag, karsinomer i bryst, nyre og magesekk, og ved malignt melanom (41, 42). Hos en del av pasientene, spesielt hos de med brystkreft eller gynekologisk kreft, finner man anti- Ri- antistoffer rettet mot nevronkjerner i hjerne og ryggmarg. Disse skiller seg fra anti- Hu- antistoffene ved at de ikke binder seg til sensoriske og autonome ganglier (39).

### **Sensorisk nevronopati**

Paraneoplastisk sensorisk nevronopati karakteriseres av asymmetrisk, progredierende tap av samtlige perifere sansekvaliteter. Symptomene oppstår i løpet av uker eller måneder, og inkluderer gjerne smerter og nummenhet distalt i ekstremitetene, svake eller utslukkede senereflekser, etter hvert tap av leddsans og sensorisk ataksi (39, 40, 43). Noen har affeksjon av bare overlepper eller ansikt. Pasienter med isolert sensorisk nevronopati har normal kraft og

andre nevrologiske kvaliteter, men de fleste har en motorisk affeksjon på grunn av en encefalomyelitt i tillegg (40).

Patologisk- anatomisk finner man inflammatoriske infiltrater og svinn av nevroner i sensoriske ganglier, der cellelegemene er lokalisert. 75 % av tilfellene er forbundet med småcellet lungekreft, og dette er ofte kjent før de nevrologiske symptomene oppstår. Omtrent 40 % av pasientene har sirkulerende anti- Hu- antistoffer, og så godt som alle anti- Hu- positive pasienter har småcellet lungekreft (39).

### **Lambert - Eaton myastenisk syndrom (LEMS)**

Også ved dette syndromet er det småcellet lungekreft som dominerer som bakenforliggende årsak, her i ca 70 % av tilfellene. Patofysiologien er godt kartlagt. Pasientene produserer antistoffer (anti- VGCC) som binder seg til, og ødelegger, spenningsstyrte kalsiumkanaler i de presynaptiske nerveterminaler i den nevromuskulære synapsen. Dette medfører redusert utskillelse av acetylcholin i synapsen, og dermed forstyrrelse av den nevromuskulære impulsoverføring.

De nevromuskulære symptomene debuterer i de fleste tilfellene før kreften gir seg til kjenne. Svakheter og tretthet i proksimal muskulatur, særlig i hoftene, er det vanligste. Dype senereflekser er oftest utslått. En del pasienter har hjernenerveutfall i tillegg, men i motsetning til myasthenia gravis er hjernenerveinnervert muskulatur lite rammet. Ca halvparten fremviser symptomer på kolinerg dysautonomi, som munntørrehet og impotens. Diagnosen bekreftes ved elektrofysiologisk testing som viser abnormt lave muskel- aksjonspotensialer i hvile. Studier viser at intravenøs immunglobulin kan være effektiv behandling, men dette er foreløpig ikke godt nok dokumentert (44).

## **Dermatologiske syndromer**

### **Paraneoplastisk pemfigus**

Dette er en autoimmun tilstand, som forårsaker betydelig morbiditet, er resistent mot terapi, og som av og til kan være fatal. Der er en sterk assosiasjon med B- celle lymfoproliferativ sykdom, hvorav Non- Hodgkin's lymfom og kronisk lymfatisk leukemi er de vanligste. Fra tid til annen sees den også ved thymom, Waldenström's makroglobulinemi, sarkom og lungekreft. Interessant er det at også den benigne Castleman's sykdom (en form for lymfocytær hyperplasi) er sterkt assosiert med paraneoplastisk pemfigus.

Tilstanden ble først beskrevet av Anhalt og medarbeidere i 1990 (45). Senere er det oppdaget antigener mot sirkulerende antistoffer i mange ulike organer. De sirkulerende antistoffene fester seg til forskjellige proteiner på desmosomer og hemidesmosomer på epitelialt vev.

Paraneoplastisk pemfigus opptrer i alle aldersgrupper, men oftest hos menn fra 45 til 70 år. I de fleste tilfeller vil kreft- diagnosen være stillet før symptomene viser seg. Sykdommen karakteriseres ved vesikler eller bullae. De fleste pasientene presenterer smertefulle hemoragiske lesjoner som involverer hele eller deler av munnhulen og leppene. Hos 2/3 er også konjunktiva, genital- og perianal- regionen affisert, noe som kan gjøre det vanskelig å skille fra Steven- Johnson- syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse. Lesjoner i øsofagus, trakea og bronkiene sees hos ca 1/3 av pasientene. Hud- lesjonene er mangeartede og kan lett forveksles med lichen planus på trunkus og ekstremiteter, erythema multiforme eller graft- vs- host reaksjoner, bulløse lesjoner som ved bulløs pemfigoid eller lichen planus pemfigoid (46).

Sykdommen responderer som regel dårlig på både kortikosteroider, plasmaferese, immunsuppresjon og fotoferease. Behandling av den underliggende kreften ser ikke ut til å påvirke sykdommen nevneverdig, og over 90 % pasientene dør av sekundære infeksjoner eller respirasjonssvikt i løpet av få måneder. Selv ved de mer benigne formene, som Castleman's sykdom og thymom, er mortaliteten høy pga affeksjon av lungene og påfølgende respirasjonssvikt (46).



Figur 2. Pemfigus.

Foto ved Dr. Helge Bengtsson, hudlegekontoret, Moss.

### **Acanthosis nigricans**

Acanthosis nigricans preges av gråbrune hyperpigmenterte symmetriske hyperkeratotiske forandringer i intertriginøse områder, spesielt i nakke, armhule, under bryster og i knehase. Den opptrer både i en benign og en malign form. Foruten å være et paraneoplastisk symptom er tilstanden assosiert med sterk fedme og med insulinresistens (47). Ved en bakenforliggende svulst, hyppigst et adenokarsinom i ventrikkel eller i gastrointestinaltraktus for øvrig, er symptomene raskt innsettende, de sprer seg raskt, og de involverer slimhinner i flere enn halvparten av tilfellene. Ofte er også interdigitale områder affisert. Histologisk finnes hyperkeratose, papillær hyperplasi, og akantose (46).

Årsaken er fremdeles ukjent, men en teori går ut på at tumor selv produserer eller forårsaker produksjon av faktorer som kan aktivere insulin- lignende vekstfaktorer eller deres reseptorer i huden. En annen teori er at transformerende vekstfaktor  $\alpha$  virker på epidermale vekstfaktor- reseptorer i huden og medfører blant annet acanthosis nigricans (48). Å bli kvitt selve pigmenteringen er ikke enkelt, men av og til kan frysebehandling hjelpe. Om sommeren kan man forsøke solfaktorkremer med høyere faktor på de hyperpigmenterte områdene enn på normal hud. På den måten blir kontrasten mindre.

### **Hypertrofisk osteoartropati (digital clubbing)**

Hypertrofisk osteoartropati, (HOA), er en lidelse som affiserer ledd og skjelett. Den kjennetegnes ved breddeforøkning av fingre og tær, og gir smertefulle og hovne ledd (figur 3). Man kan dele inn i en primær og en sekundær type. Den primære er en sjelden arvelig tilstand. Den sekundære er den som regnes som et paraneoplastisk syndrom. Det typiske er hevelse og smerter i ledd og lange knokler, og symmetrisk clubbing av de ytre fingerledd. Symptomene oppstår relativt plutselig og progredierer hurtig. HOA er assosiert med flere typer lidelser, men i ca 90 % av tilfellene finner man en underliggende malign tilstand, som regel i lungene. Perifer ikke- småcellet luncancer er overrepresentert. Ved lungesvulster er det registret en hyppighet av HOA på mellom 1 og 10 % (49). De resterende ca. 10 % av tilfellene ser man hyppigst ved ikke- maligne kroniske parenkym sykdommer i lunger, og ved cyanotiske hjertefeil.



Figur 3. Rødheten i DIP- leddene viser pågående aktivitet i clubbing- prosessen.  
Foto ved veileder.

Hevelsen skyldes en inflammasjon i periost med celleproliferasjon og økt vaskularisering. Det oppstår beinpåleiringer, såkalt periostose, og huden rundt neglene blir rød og smertefull. Patofysiologien er ufullstendig kartlagt, men antas og skyldes effekter av ulike vekstfaktorer frigjort fra tumorvevet, eller som ved ukjente mekanismer blir produsert av makrofager. Blodplatederivert vekstfaktor (PDGF) synes å være den viktigste kandidat. Dette er en sirkulerende vekstfaktor som først ble oppdaget i blodplater, men som etter hvert har vist seg å bli produsert av flere ulike typer celler, blant annet monocytter, makrofager og endotelceller. Forhøyede nivåer av PDGF synes å kunne forklare de kliniske manifestasjonene man finner ved HOA (49).

Det er flere hypoteser ute og går når det gjelder årsaken til økt PDGF- produksjon. Trombin kan tenkes å spille en rolle. De fleste typer kreft er forbundet med en hyperkoagulabel tilstand som skyldes overproduksjon av trombin. Trombin oppregulerer PDGF- produksjon i endotel og makrofager, og er således en potensiell stimulus for utvikling av HOA. Ved cyanotiske hjertefeil går en hypotese ut på at høyre- til- venstre shunting tillater sirkulerende megakaryocytter å passere direkte over i den arterielle sirkulasjonen uten først å fragmenteres. Dette gir en akkumulering av plater og megakaryocytter i mikrosirkulasjonen i fingrene, som medfører høye utslipp av PDGF lokalt, med påfølgende fibroblastproliferasjon og clubbing.

En alternativ forklaring er at en høyre- til- venstre shunt vil sende relativt deoksygenert blod over i den arterielle mikrosirkulasjonen, som i sin tur vil lede til vevshypoksi. Hypoksi er i seg selv en potent stimulus for PDGF- produksjon i endotelcellene. Kroppsdeler som utsettes for kronisk hypoksi, slik som fingrene, responderer muligens ved å øke PDGF- produksjonen; med økt fibroblastproliferasjon og kollagensyntese til følge (49).

Når det gjelder behandling av hypertrofisk osteoartropati, så er det av avgjørende betydning å få kontroll på den underliggende malignitet eller kroniske sykdom. Fjerning av en

tumor gir vanligvis spontan tilbakegang av bein- og ledd- symptomer i løpet av to til fire uker, men dessverre er svulstene som er assosiert med HOA, oftest behandlingsresistente. Ved kroniske substansforandringer i vevet, er det vanskelig å gjøre noe med clubbingen. I tidlig fase kan NSAIDS være effektivt mot smertene.

## Hematologiske symptomer

### Trombosetendens

Armand Trousseau opplyste i et foredrag i Paris i 1860-årene at han hadde registrert at det var en sammenheng mellom tromboflebitter i ekstremitetene og tilstedeværelse av maligne svulster i pasienten (50). Skjebnen ville det til at han registrerte det samme hos seg selv seks måneder før han døde av magekreft. Tilstanden kalles migratorisk tromboflebitt eller Trousseau's syndrom, og refererer til episoder med tromboflebitt på multiple lokalisasjoner uten en åpenbar predisponerende faktor som sengeleie eller åreknuter. En okkult cancer, spesielt i pankreas, lunge, eller mage, kan mistenkes i alle tilfeller av trombose i en overekstremitet uten relasjon til et traume, eller ved lungeemboli eller dyp venetrombose hos pasienter under 50 år.

Koagulopatiene omfatter både arterielle tromboser, disseminert intravaskulær koagulasjon, trombotiske mikroangiopatier og så vel overflatisk flebitt som dyp venetrombose. For å kunne karakterisere trombosetendensen som et paraneoplastisk syndrom må det utelukkes at svulstens mekaniske forhold eller behandlingen representerer disponerende faktorer.

Mekanismen bak trombosetendens som paraneoplastisk syndrom synes ikke avklart, men fra tumorceller frigjøres det både prokoagulanter og andre mediatorstoffer (cytokiner), som antas å stimulere monocytter og endotelceller til produksjon av prokoagulanter. Det er påvist økning av en rekke slike faktorer, som fibrinogen, faktor 5, 7, 8, 9 og 10, degraderte fibrinogen/ fibrin- komplekser, og plater. Trombin- antitrombin komplekser, og protrombin fragment F1+2 er sensitive markører for koagulasjonsaktivering *in vivo*. Hos onkologiske pasienter finner man ofte økte nivåer, som reduseres etter behandling med antikoagulanter (51).

Hejna og medarbeidere har gått gjennom litteratur publisert i England i perioden 1952-1998. De har funnet frem til mange rapporter hvor det fremgår at tendensen til metastasering hemmes ved antikoagulasjonsbehandling med heparin, warfarin og platehemmere. De konkluderer imidlertid med at det eksisterer kun begrenset informasjon om den kliniske bruken av antikoagulantia som prevensjon eller i behandlingen av metastaserende svulster (52). Det er allikevel nærliggende å anta at enkelte aktiverte koagulasjonsfaktorer utøver vekststimulerende effekter på kreftceller.

### Andre hematologiske tilstander

Paraneoplastiske symptomer er også kjent å kunne oppstå ved maligne blodsykdommer, og særlig ved kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Akutt inntredende hemolyse er velkjent ved KLL, og i et arbeid hvor det inngikk 1203 pasienter med KLL ble hyppigheten av svær autoimmun hemolytisk anemi funnet å være 4,3 % (53). De eksakte mekanismene som medfører autoimmunitet ved KLL er imidlertid fremdeles uklare.

Polycytemi er registrert ved nyrekarsinom i ca. 5 % av tilfellene. Dette oppfattes som en følge av erytropoetin- sekresjon fra svulstcellene. Antagelsen bekreftes av at polycytemien går tilbake etter fullstendig fjerning av tumorvevet (54). Dersom polycytemien består, eller

kommer tilbake, er det en indikator på at ikke alt tumorvev er fjernet, eller at det har oppstått metastaser som utskiller erythropoietin.

## Nefrologiske symptomer

Paraneoplastiske effekter på nyrefunksjonen er også velkjent. Det gjelder særlig proteinuri som i noen tilfeller kan gi nefrotisk syndrom. Det er beskrevet ved en lang rekke maligne svulster, som malignt lymfom, tykktarms- og endetarmskreft, lungekreft og prostatakreft. Membranøs glomerulonefritt, og fokal og segmental glomerulosklerose er hyppigst omtalt, men også "minimal changes"- forandringer og IgA glomerulonefritt er beskrevet (55, 56, 57). Schneider og medarbeidere beskriver dessuten et seminom i testikkelen hvor proteinurien forble uforandret etter prednisonbehandling, men forsvant raskt etter orkektomi og regional lymfeknute radioterapi (58).

## Diskusjon

Selv om paraneoplastiske syndromer er et forskningsfelt med stor aktivitet, og mengden publikasjoner er formidabel, er det fortsatt mange spørsmål rundt emnet som står ubesvart.

Et spesielt interessant område er polymyalgia rheumatica/ arteritis temporalis. Temaet er hyppig omtalt og ofte gjenstand for debatt. Sykdommen synes å være overrepresentert hos pasienter med kreft, men dette er det ikke enighet om. Imidlertid mener mange i fagmiljøet at selv om det ikke er endelig bevist at polymyalgia rheumatica og temporal arteritis tilhører de paraneoplastiske syndromene, skal ikke denne tvilen gjøre leger i allmennpraksis mindre aktsomme med henblikk på dette. Malignitet gir ikke sjelden et klinisk bilde som minner om disse tilstandene. Flere revmatologer påpeker også at andre differensialdiagnostiske muligheter, slik som revmatoid artritt, særlig i begynnerfasen, kan gi en klinisk uttrykksform som minner om polymyalgia rheumatica. De anbefaler derfor at man ikke skal starte prednisolonbehandling før også slike sykdommer, i tillegg til kreft, er utelukket.

Det er angitt at paraneoplastiske syndromer opptrer ved 10- 20 % av alle tilfeller av infiltrerende svulster. Uavhengig av deres insidens, disse syndromene er det viktig å ha kunnskap om; de kan være det første tegnet på en skjult tumor; de kan imitere metastaser; de kan medføre unødvendige plager for pasienten; og de kan hjelpe til med å følge utviklingen eller tilbakegangen til en tumor. Når det gjelder utviklingen av en svulst, er *tid* et viktig stikkord. Hos 50- 75 % av pasientene med paraneoplastiske nevrologiske syndromer, vil symptomene gi seg til kjenne mens den underliggende kreftsvulsten fremdeles er liten og asymptomatisk. Sykdommene oppstår ofte subakutt og progredierer hurtig; de nevrologiske symptomene er ofte veldig alvorlige, og i enkelte tilfeller er døden snarere et resultat av disse, enn av kreften i seg selv.

Konklusjonen, og hovedbudskapet i dette arbeidet må bli at: Erkjennelsen av paraneoplastisk sykdom på et så tidlig stadium som overhodet mulig er svært viktig, fordi det kan medføre at en underliggende cancer blir avslørt mens den fremdeles er på et helbredelig stadium. Dette kan rimeligvis ha stor betydning for behandlings- muligheter og prognose, og spare pasienten for store plager.

## Litteraturhenvisninger

1. Gutman AB, Tyson TL, Gutman EB: Serum calcium, inorganic phosphorus and phosphatase activity in hyperparathyroidism, Paget's disease, multiple myeloma and neoplastic disease of the bones. *Arch. Intern. Med.* 1936; 57: 379-413.
2. Albright, F: Case records of the Massachusetts General Hospital (case 27461). *New Eng. J. Med.* 1941; 225: 789-791.
3. Jemtland R, Rian E, Gautvik KM: Malignhumoral hyperkalsemi og det parathormonrelaterte protein. *Tidsskr Nor Lægeforen* nr. 14, 1991; 111: 1738-42.
4. Aasarød K, Lamvik J: Hyperkalsemi ved maligne sykdommer. *Tidsskr Nor Lægeforen* nr. 12, 1989; 109: 1293-6.
5. Mundy GR, Martin TJ: The hypercalcemia of malignancy: pathogenesis and management. *Metabolism* 1982; 31: 1247-73.
6. Hunskaar S (red.): *Allmennedisin*, ISBN 82-05-30779-2, Gyldendal, Oslo 2003, s.526.
7. Wysolmerski JJ, Broadus AE: Hypercalcemia of malignancy: The central role of parathyroid hormone-related protein. *Annual Review of Medicine* 1994; 45: 189-200.
8. Botea V, Edelson GW, Munasinghe RL: Hyperparathyroidism, hypercalcemia, and calcified brain metastatic lesions in a patient with small cell carcinoma demonstrating positive immunostain for parathyroid hormone. *Am Ass of Clin Endocrinol* nr.1, 2003; 9: 40-44.
9. Brown WH: A case of pluriglandular syndrome. "Diabetes of bearded women". *Lancet* 1928; II: 1022-3.
10. Howlett TA, Drury PL, Perry L, et al.: Diagnosis and management of ACTH-dependent Cushing's syndrome: comparison of the features in ectopic and pituitary ACTH production. *Clin endocrinol (Oxf)*. 1986 Jun; 24(6): 699-713.
11. Coates PJ, Doniach I, Howlett TA, et al.: Immunocytochemical study of 18 tumors causing ectopic Cushing's syndrome. *J Clin Pathol* 1986; 39: 955-960.
12. de Herder WW, Krenning EP, Malachoff CD, et al.: Somatostatin receptor scintigraphy: its value in tumor localization in patients with Cushing's syndrome caused by ectopic corticotropin or corticotropin-releasing hormone secretion. *Am J Med.* 1994 Apr; 96(4): 303-4.
13. Makita M, Maeda Y, Hashimoto K, et al.: Acute lymphoblastic leukemia with large molecular ACTH production. *Ann Hematol.* 2003 Jul; 82(7): 448-51.
14. Pombo M, Alvez F, Varela-Cives R, et al.: Ectopic production of ACTH by Wilms' tumor. *Horm Res.* 1982; 16(3): 160-3.
15. Biswas M, Smith JC, Davies JS: Bilateral adrenal enlargement and non-suppressible hypercortisolism as a presenting feature of gastric cancer. *Ann Clin Biochem.* 2004 Nov; 41(Pt 6): 494-7.
16. Rickman T, Garmany R, Doherty T, et al.: Hypokalemia, metabolic alkalosis, and hypertension: Cushing's syndrome in a patient with metastatic prostate adenocarcinoma. *Am J Kidney Dis.* 2001 Apr; 37(4): 838-46.
17. Heerema-McKenney A, Leuschner I, Smith N, et al.: Nested stromal epithelial tumor of the liver: six cases of a distinctive pediatric neoplasm with frequent calcifications and association with Cushing's syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2005 Jan; 29(1): 10-20.
18. Poddar NK, Saha R, Hedau S, Ray A: Adrenocorticotrophic hormone production in breast cancer. *Indian J Exp Biol.* 2005 Jan; 43(1): 35-9.
19. Sørensen JB, Andersen MK, Hansen HH: Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med.* 1995 Aug; 238(2): 97-110.



20. Schwartz et al. *Am j Med* 1957; 23: 529-42.
21. Aarseth LB, Strom EH: Soft tissue tumors of the lung and pleura. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 1989 Oct 10; 109(28): 2877-9.
22. Rena O, Filosso PL, Papalia E, et al.: Solitary fibrous tumour of the pleura: surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001 Feb; 19(2): 185-9.
23. Drake WM, Miraki F, Siddiqi A, et al.: Dose-related effects of growth hormone on IGF-I and IGF-binding protein-3 levels in non-islet cell tumour hypoglycaemia. *Eur J Endocrinol* 1998 Nov; 139(5): 532-6.
24. Zafar H, Takimoto CH, Weiss G: Doege-Potter syndrome: hypoglycemia associated with malignant solitary fibrous tumor. *Med Oncol*. 2003; 20(4): 403-8.
25. Basso D, Greco E, Fogar P, et al.: Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: An open field for proteomic applications. *Clinica Chimica Acta* 2005; 357: 184-189.
26. Makimattila S, Hietaniemi K, Kiviluoto T, et al.: In vivo glucose-stimulated amylin secretion is increased in nondiabetic patients with pancreatic cancer. *Metabolism* 2001 Sep; 50(9): 1036-42.
27. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, et al.: Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer*. 2005 Jun 6; 92(11): 2076-83.
28. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al.: Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001; 357(9250): 96-100.
29. Callen JP: Dermatomyositis: diagnosis, evaluation and management. *Minerva Med* 2002 Jun; 93(3): 157-67.
30. Myklebust G, Gran JT: A prospective study of 287 patients with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: clinical and laboratory manifestations at onset of disease and at the time of diagnosis. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1161-8.
31. Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG: Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis. A population-based study. *Ann Intern Med*. 1995 Apr 1; 122(7): 502-7.
32. Haga H-J, Eide GE, Brun J, et al.: Cancer in association with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *J Rheumatol*. 1993; 20: 1335-9.
33. Haugeberg G, Dovland H, Johnsen V: Malignancy associated with the polymyalgic syndrome. A prospective study. *Arthrit Rheum* 1998; 41(suppl): 121.
34. Bachmann LM, Vetter W: Pitfalls in diagnosis of polymyalgia rheumatica/temporal arteritis. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 2000 May 11; 89(20): 879-84.
35. Gran JT, Myklebust G, Wilsgaard T, Jacobsen BK: Survival in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: a study of 398 cases and matched population controls. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Nov; 40(11): 1238-42.
36. Haga H-J, Johnsen V, Østensen M, et al.: Myalgi og høy senkning hos voksne. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 3405-8 utg.
37. Storstein A, Vedeler C, Johannesen DC: Perifer nevropati ved kreft. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 194-7.
38. Anderson NE, Cunningham JM, Posner JB: Autoimmune pathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes. *Crit Rev Neurobiol* 1987; 3: 245-99.
39. Mygland Å: Neurologiske paraneoplastiske syndromer og antineuron-antistoffer. *Tidsskr Nor Lægeforen* nr.3, 1996; 116: 361-5.
40. Storstein A: The degree doctor medicinae (dr.med.), University of Bergen, Norway 2005: Clinical and immunological aspects of paraneoplastic neurological syndromes, ISBN 82-308-0050-2, Allkopi, Bergen 2005.

41. Berger JR, Mehari E: Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus secondary to malignant melanoma. *J Neurooncol* 1999; 41: 43-45.
42. Bataller L, Graus F, Saiz A et al.: Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Brain* 2001; 124: 437-443.
43. Chalk CH, Windebank AJ, Kimmel DW, et al.: The distinctive clinical features of paraneoplastic sensory neuronopathy. *Can J Neurol Sci* 1992; 19: 346-51.
44. Illa I: IVIg in myasthenia gravis, Lambert Eaton myasthenic syndrome and inflammatory myopathies: current status. *J Neurol*. 2005 May; 252 Suppl 1: I14-8.
45. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR et al.: Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1729-35.
46. Thomas I, Schwartz RA: Cutaneous paraneoplastic syndromes: uncommon presentations. *Clinics in Dermatology*, November-December 2005; 23: 593-600.
47. Hermanns-Le T, Hermanns JF, Pierard GE. Juvenile acanthosis nigricans and insulin resistance. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 12-4.
48. Stone SP, Buescher LS: Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes. *Clinics in Dermatology* 2005; 23: 301-306.
49. Landrum ML, Ornstein DL: Hypertrophic osteoarthropathy associated with metastatic phyllodes tumor. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 146-150.
50. Trousseau A: *Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu de Paris*. Vol 3. 2nd ed. Paris, France: JB Bailliere; 1865: 654-712.
51. Ornstein DL, Zacharski LR: Cancer, thrombosis, and anticoagulants. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6 (4): 301-308.
52. Hejna M, Raderer M, Zielinski C: Inhibition of metastases by anticoagulants. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 22-36.
53. Mauro FR, Foa R, Cerretti R et al.: Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features. *Blood*. 2000; 95: 2786-2792.
54. Dahan M, Peyromaure M, Debre B et al.: Polycythaemia and renal cancer. Report of 5 cases. *Prog Urol*. 2004; 14: 401-2.
55. Norris SH: Paraneoplastic glomerulopathies. *Semin Nephrol*. 1993; 13(3): 258-72.
56. Dingli D, Larson DR, Plevak MF et al.: Focal and segmental glomerulosclerosis and plasma cell proliferative disorders. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46(2): 278-82.
57. Magyarlaki T, Kiss B, Buzogany I et al.: Renal cell carcinoma and paraneoplastic IgA nephropathy. *Nephron*. 1999; 82(2): 127-30.
58. Schneider BF, Glass WF 2nd, Brooks CH et al.: Membranous Glomerulonephritis associated with testicular seminoma. *J Intern Med*. 1995; 237(6): 599-602.